



Аспекты Дисфункции Тиреоидных Гормонов Щитовидной Железы

1. Абдумаджидов Абдулхай
Абдулхакович

Received 2nd Mar 2023,
Accepted 3rd Apr 2023,
Online 24th May 2023

Аннотация: В нашей работе отмечены аспекты дисфункции гормонов щитовидной железы основываясь на литературные источники

Ключевые слова: проблема, организм, анализ, аспекты, функции.

¹ к.м.н. доцент кафедры физиологии, патологической физиологии и фармакологии, Европейского медицинского университета, г. Ташкент.

В современном мире проблема адаптации человека и животного к гипоксии является актуальной в медицине в целом. Освоение высокогорных районов требует глубокого изучения адаптационных возможностей организма и его функционирования в условиях гипоксии. Известно, что адаптация к гипоксии вызывает ряд функциональных и биохимических изменений в организме, направленных в конечном счете на обеспечение доставки кислорода тканям. Вместе с тем нарушение температурного гомеостаза при кислородном голодании-явление давно известное. Вот почему раскрытие механизмов адаптации к гипоксии в значительной степени связано и с изучением природы термогенеза. Несмотря на то, что к настоящему времени накоплен огромный экспериментальный материал, характеризующий влияние гипоксии на ряд физиологических систем, многие вопросы остаются еще нерешенными. Прежде всего это касается системы терморегуляции. Имеющиеся сведения недостаточно освещают влияние гипоксии на происходящие изменения, в структуре мышечного термогенеза и его адренергическом контроле, энергетике сократительной теплопродукции, а также участие гормонов в мышечном теплообразовании и динамике развития адаптационных сдвигов в системе терморегуляции в условиях высокогорной гипоксии. Нет пока четкого представления о механизмах и причинах, вызывающих нарушение температурного гомеостаза при гипоксии. Дискуссионным остается и вопрос об участии скелетных мышц в терморегуляторном теплообразовании при недостатке кислорода, хотя их первостепенная роль в химической терморегуляции не вызывает сомнений,

Как отмечают авторы литературных источников, что к настоящему времени благодаря ряду фундаментальных работ вскрыты и расшифрованы важнейшие механизмы, обеспечивающие регуляцию температурного гомеостаза при физиологических адаптациях.

Очевидно, что в основе нарушений морфологического развития мозга и, вероятно, нарушения его функции после окончания периода развития, лежат измененные биохимические процессы. В отсутствие тиреоидных гормонов вес мозга у новорожденных понижен, размер нейронов коры уменьшен, снижены скорости синтеза и содержание РНК на единицу массы мозговой ткани, снижено содержание белка, ферментов, необходимых для синтеза ДНК, нейромедиаторов и их синаптических рецепторов, липидов миелина. При гипотиреоидизме замедляется синтез фосфолипидов, являющихся структурными компонентами миелина. При гипотиреоидизме замедляется синтез фосфолипидов, являющихся структурными компонентами миелина. После тиреоидэктомии у новорожденных крысят уменьшается в мозге и мозжечке на 50-60% содержание цереброзидов и сульфатидов, и на 25% холестерола, однако, в целом метаболические нарушения при постнатальном гипотиреоидизме более выражены в КБП, чем в мозжечке.

Развитие астроцитов в меньшей степени страдает при гипотиреоидизме, чем развитие нейронов мозга. В то же время, тиреоидные гормоны играют важную роль в дифференцировке олигодендроцитов, понижая жидкость их плазматических мембран путем изменения содержания фосфолипидов, холестерола и белков.

В экспериментах на животных показано, что тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции экспрессии генов, контролирующих синтез различных изоформ О-агуаниннуклеотидтрифосфат- связывающих белков, которые, как известно, участвуют в передаче сигнала от активированных гормонами или другими антагонистами рецепторов клеточной поверхности нейрона к внутриклеточным эффекторным ферментам, модулирующим скорость протекания различных биохимических реакций или изменяющим проницаемость или перенос ионов через нейтральную мембрану. Зависимый от влияния тиреоидных гормонов синтез G-белков имеет важное значение в регуляции роста и дифференцировки нервных клеток. Его нарушение является одной из причин того, что при дефиците и, возможно, при избытке тиреоидных гормонов в раннем постнатальном периоде нарушается синхронизация программ нейрональной пролиферации, дифференцировки, миелинизации и адресного синаптогенеза.

При этом показана существенная роль изменений энергетики мышечного сокращения как важнейшего механизма в адаптационных сдвигах функции теплообразования. Вскрыты особенности гормональной регуляции мышечной энергетики. Однако это касается преимущественно адаптации человека и животных к холodu и остается мало изученным при адаптации к гипоксии.

Распространено мнение, что нарушение температурного гомеостаза при гипоксии связано с угнетением так называемого "несократительного термогенеза". Однако имеются доказательства, что важнейшей причиной понижения температуры тела при недостатке кислорода является угнетение специфических фор! терморегуляторной активности мышц . Сравнительно недавно было установлено, что гипоксия ослабляет мышечный термогенез обусловленный деятельностью медленных (красных) мышечных волокон . При этом обнаружено и ослабление норадреналин-зависимого термогенеза. Тем не менее известно, что калориенный эффект катехоламинов реализуется с участием тиреоидных. Гипоксия же в свою очередь тормозит тиреоидную секрецию . В этой связи представлялось вероятным, что ослабление эффективности теплообразования, а следовательно и нарушение температурного гомеостаза, обусловлено изменениями во взаимодействии катехоламинов и тиреоидных гормонов.

Дальнейший анализ литературных источников определил ,что актуальность этой проблемы определяется той важной ролью, которую выполняют тиреоидные гормоны (йодтиронины) в сложной иерархической системе регуляции всех сторон клеточного метаболизма. Известно, что

влияние йодтиронинов на метаболизм белков, липидов и углеводов опосредовано прежде всего их воздействием на активность. Одной из "мишеней" регуляторной функции йодтиронинов являются внутриклеточные протеиназы и, прежде всего, лизосомальные - катепсины, не только участвующие в процессах деструкции белков, но и выступающие в качестве инструмента выключения или переключения определенных звеньев обмена и некоторых физиологических процессов. Данные о влиянии йодтиронинов на активность протеиназ лизосом получены в основном на крысах и человеке. Исследования в этой области, проведенные на представителях других систематических и экологических групп, менее известны. Изучение различных аспектов метаболизма у песцов клеточного содержания представляет большой научный и практический интерес, поскольку, несмотря на длительный период разведения в неволе, клеточные песцы в основном сохранили физиологические особенности своих диких сородичей - строгую последовательность биологических циклов размножения, линьки и обмена веществ.

Имеющиеся в литературе данные о взаимодействии йодтиронинов и лизосомальных протеиназ в основном посвящены изучению их роли в гидролизе тиреоглобулина в щитовидной железе. Исследования по влиянию тиреоидных гормонов на активность катепсинов в других органах животных и человека немногочисленны. Влияние тироксина и трийодтиронина на протеиназы лизосом в конечном итоге приводит к изменению скорости распада внутриклеточных белков и является одним из механизмов регуляции метаболизма белка в организме. При этом тиреоидные гормоны могут оказывать как анаболическое, так и катаболическое действие. Следует отметить, что вопрос о конкретных путях гормональной регуляции синтеза и распада белка является все еще недостаточно изученным.

Зарубежными и отечественными авторами утверждено, что принципиально важными для нормального развития центральной нервной системы являются гормоны щитовидной железы. Если внутриутробное развитие плода проходит в условиях дефицита тиреоидных гормонов, то задерживается рост КБП и мозжечка замедляется рост тел нейронов переднего мозга, нарушается рост аксонов, дендритов и их миелинизация практически во всех отделах мозга, наблюдается задержка дендритной арборизации клеток Пуркинье. Вероятно, в основе этих многочисленных морфологических нарушений развития мозга может лежать либо дефицит регулирующего влияния тиреоидных гормонов на относительно большое количество генов, либо нарушение регуляции нескольких ключевых генов в различных типах нервных клеток и областях мозга. В частности, установлено регулирующее влияние тиреоидных гормонов в процессе развития мозга на гены, контролирующие синтез белков цитоскелета актина и тубулина, образование синтазы простагландина D2, образование основного белка миелина и миелин-связывающего гликопротеина, а также некоторых рецепторов нейронов мозга. Особый интерес представляют данные о регулирующем влиянии тиреоидных гормонов на гены, контролирующие образование факторов роста – нейротрофинов, ответственных за развитие и дифференцировку нейронных популяций ЦНС. Обнаружено, что в процессе развития тиреоидные гормоны в различных областях мозга по-разному регулируют экспрессию генов, контролирующих образование нейротрофинов и их рецепторов. В частности, тироксин, стимулирует экспрессию генов фактора роста нервов и нейротрофина-3 в мозжечке крыс в перинатальном периоде развития и в гиппокампе взрослых животных. Если у новорожденных крыс с нормальной функцией щитовидной железы наблюдается в первой неделе прогрессивное увеличение уровня мРНК актина и тубулина клеток мозга, то у гипотиреоидных животных имеет место значительное замедление прироста содержания мРНК этих белков. В течение второй и третьей недель развития гипотиреоидных животных, в отличие от быстрого восстановления уровня мРНК у контрольных животных, скорость снижения содержания мРНК тубулина и актина остается существенно сниженной, а в период восстановления – затянутым. Причиной всех этих изменений является нарушение при гипотиреоидизме процессов регуляции

экспрессии генов, контролирующих синтез тубулина и актина, имеющих важное значение для развития мозга в критический период синаптогенеза.

А также в литературе отмечен тот факт, что у детей, родившихся с агенезией щитовидной железы или с ее пониженной функцией, имеют место нарушения в развитии синапсов и более поздние процессы миелинизации. Такие дети в последующем характеризуются задержкой развития психических функций. Однако, поскольку основные процессы развития структур и функций мозга интенсивно протекают после рождения, то своевременно (до 45-дневного возраста) и адекватно проведенная заместительная терапия тироксином обеспечивает нормальное дальнейшее развитие мозга и его функций.

В экспериментах на животных показана критическая роль в нормальном постнатальном развитии мозга именно тиреоидных гормонов. Так, если тиреоидэктомированным новорожденным животным вводили гормон роста, то у них наблюдали некоторые положительные сдвиги, что и после заместительной терапии Т3. Введение гормона роста ускоряло восстановление массы тела, оказывало положительное влияние на обмен липидов в коре мозга, но не оказывало существенного корректирующего влияния на обмен церебrozидов и сфингомиелина, играющих определяющую роль в процессах миелинизации. Введение гормона роста или инсулин-подобного фактора роста-1 (соматомедицина С) гипотиреоидным животным не оказывало корректирующего влияния на восстановление процессов миелинизации.

Состояние гипотиреоидизма у новорожденных ведет к ускорению клеточного деления на раннем этапе постнатального развития, в частности, клеток во внешнем зернистом слое мозжечка. Но эти процессы клеточного деления завершаются преждевременно, и это может вести к уменьшению общего числа нервных клеток. При гипотиреоидизме описан дефицит клеточных элементов в гиппокампе, но он является результатом уменьшения скорости их пролиферации в раннем постнатальном онтогенезе. Гипертиреоидизм сопровождается ускоренным образованием и накоплением миелина, но при этом процессы миелинизации не синхронизированы с развитием отростков нервных клеток, и в итоге общая конечная масса миелина в мозге оказывается пониженной. При гипотиреоидизме общее количество миелина в мозге также понижено, но это, однако, является результатом задержки миелогенеза.

В случае продолжающегося, некорректированного гипотиреоидизма у новорожденных может развиться состояние, названное кретинизмом. Если кретинизм развивается не как микседематозный, а как неврологический, то стороны нарушений функций ЦНС он характеризуется задержкой психического развития, поздней выработкой навыков сидения, стояния, ходьбы и др. Позднее могут развиться летаргия, задержка роста и общего развития ребенка.

Специалистами установлено, что тироксин, а не трийодтиронин, является главной формой гормонов щитовидной железы, поглощаемой мозгом, и от его биодоступности зависит нормальное развитие ЦНС. Т4 дейодируется в нейронах мозга и превращается в Т3, который затем связывается с в-формой ядерного рецептора (в ряде других тканей – с а-формой рецептора Т3.) Комплекс Т3-рецептор связывается с гормон-чувствительными элементами генов-мишеней, влияя на их экспрессию.

Тиреоидные гормоны участвуют также в регуляции активности генов, кодирующих синтез основного белка миелина на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Очевидно, что очень важным аспектом действия гормонов на процессы развития мозга является своевременность этого воздействия, которое должно быть синхронизировано с периодом чувствительности специфических генов к этим гормонам. Действие тиреоидных гормонов носит синхронизирующий, комплексный характер на одновременно протекающие в мозге процессы,

например, рост аксонов и их миелинизацию, или последовательно осуществляемые в нервной системе процессы. Точками приложения действия гормонов являются не только ядерные процессы, но и влияние на эффекты факторов роста, нейромедиаторные процессы, активность дейодиназ и другие неядерные события.

Дальнейший анализ литературных источников показал, что заболевания щитовидной железы занимают одно из первых мест в структуре эндокринных расстройств. В последнее время отмечается все возрастающий интерес к изучению изменений тиреоидного гомеостаза при кардиальной патологии.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы осуществляется путем регуляции белкового синтеза. Первым этапом в механизме действия тироидных гормонов является связывание гормона с соответствующим рецептором. Различают три вида рецепторов к тироидным гормонам: а-1, а-2 и б-1 рецептор. Рецепторы для тиреоидных гормонов были обнаружены на мембранах миокардиальных клеток. Основные эффекты на миокардиоциты обеспечиваются на уровне ядра клетки. Таким образом, активная форма трийодтиронина способна напрямую усиливать синтез кардиоспецифичных белков и тем самым обеспечивать усиление сократительной функции сердца. Также имеются сведения и о внеядерном действии гормонов непосредственно на цитоплазматическую мембрану и органеллы клетки. Установлено, что трийодтиронин (T3) и в меньшей степени тироксин (T4) способны увеличивать плотность бета-адренорецепторов на поверхности клеток сердечной мышцы.

Одно из первых проявлений воздействия тиреоидных гормонов на сосуды - снижение общей сосудистой сопротивляемости, которая может понизиться на 50-70%. Тиреоидные гормоны сами по себе являются вазодилататорами, непосредственно воздействующими на гладкомышечную ткань сосудистой стенки, вызывая ее расслабление; кроме того, они могут влиять на эндотелий клетки, который высвобождает вазоактивные вещества (например, оксид азота).

Авторами было утверждено, что функция щитовидной железы, как и всего организма, подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, которые играют значительную роль в процессах синхронизации и адаптации организма, и даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и являться причиной и «предтечей» различный патологических состояний.

Биологическими ритмами называют изменения, периодичность которых сохраняется при изоляции от внешних источников отсчета времени в течение двух циклов (периодов) или более. Полагают, что формирование комплекса биоритмов различных физиологических функций является одним из важных условий адаптации. Отмечено, что в координации многочисленных ритмических процессов организма значительная роль принадлежит деятельности нейрогуморальной системы.

Щитовидная железа наряду с другими органами эндокринной системы функционирует в своем определенном биологическом ритме. Имеется ряд данных о ритмической деятельности щитовидной железы, что может иметь определенное значение в прогнозировании течения различных заболеваний и их осложнений, в том числе сердечно-сосудистых.

В отношении суточной секреции тиреотропного гормона (ТТГ) существуют данные ранних исследований, согласно которым максимальная концентрация этого гормона выявляется в течение ночи (между 20.00 и 8.00), минимальна днем. Однако были отмечены широкие индивидуальные особенности колебания ритмов уровня ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды, таких как прием пищи, режим сна и бодрствования и т.д. В некоторых исследованиях признается, что нарушение ночного сна

изменяет суточные ритмы секреции ТТГ, Т3 и Т4. Причем эти изменения зависят от продолжительности сна.

Существуют данные о том, что концентрация тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) также подвержена суточным колебаниям с максимумом в утренние часы и минимумом - вочные часы. В одном из исследований проводили 24-часовой суточный мониторинг уровня тиреоидных гормонов сыворотки крови у здоровых добровольцев. В результате выявилось, что колебания концентрации ТТГ имели циркадный ритм с пиком концентрации вочные и ранние утренние часы (между 2 и 8 ч). Самый низкий уровень ТТГ фиксировался между 16 и 20 ч вечера. Уровень Т3 также имел собственный ритм, связанный с колебаниями ТТГ, но имел менее выраженную амплитуду. Кроме того, пиковая концентрация свободного трийодтиронина отставала от ТТГ на 90 мин. При исследовании колебаний Т4 четкой взаимосвязи между Т3 и ТТГ, как и значимого циркадного ритма, не обнаружено.

Анализ литературы показал, что функция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы может модулироваться и корректироваться концентрациями кортизола и мелатонина в сыворотке крови и связана с их циркадными изменениями. Однако данные о биоритмах немногочисленны и противоречивы. Обращают на себя внимание небольшие группы испытуемых; а также изучение циркадной ритмичности только у здоровых людей, без учета хронических соматических заболеваний, которые у подавляющего большинства взрослого населения имеются. И сопутствующая патология, несомненно, влияет на суточную активность эндокринной системы.

Попытки связать биоритмическую активность щитовидной железы и ее нарушения с различной патологией все же предпринимались. Особый интерес представляет взаимосвязь циркадной активности щитовидной железы и кардиологических заболеваний в связи с многочисленными данными о влиянии тиреоидного статуса на сердечно-сосудистую систему.

Пока не существует единого мнения о том, могут ли тиреоидные гормоны существенно изменять энергетический метаболизм мозга и потребление кислорода, но рядом исследователей показано, что мозговой кровоток, потребление глюкозы и кислорода взрослым мозгом отличается при гипо- и гипертиреоидизме. Потребление кислорода, глюкозы и мозговой кровоток возрастают при гипертиреоидизме и уменьшаются при гипотиреоидизме.

Тиреоидные гормоны проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и обнаруживаются в сером веществе различных отделов мозга. В состоянии гипотиреоидизма у людей замедляется скорость мыслительных процессов, понижается эмоциональный статус, снижается память, возможности обучения. При гипертиреоидизме, наоборот, увеличивается скорость и амплитуда рефлекторных реакций, возбудимость, скорость мыслительных процессов, улучшается память и возможность обучения.

Хорошо известные факты существования зависимости многих функций ЦНС у людей с гипо- или гипертиреоидизмом, особенно при тиреотоксикозе, дали основание предположить, что даже небольшие отклонения в содержании тиреоидных гормонов в мозге могут вызывать значительные изменения его функций. Возможно, что основой этих изменений прежде всего является нарушение активности ферментов окислительной цепи митохондрий мозга. Так, индуцируемые при гипотиреоидизме изменения содержания РНК митохондрий в развивающемся мозге, сопровождаются снижением на 40% оксидазной активности цитохрома С. Дефицит содержания Т3 ведет к функциональной недостаточности митохондриальных процессов в период антенатального развития мозга, что может являться молекулярной основой специфического действия этого гормона на развивающийся мозг.

Таким образом, подводя итог литературного обзора можно сказать, что тиреоидные гормоны могут непосредственно влиять на различные жизненные процессы у взрослых животных и человека.

Литература

1. Мицкевич М.С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. М.: Наука, 1978. 224 с.
2. Мосолов В.В. Протеолитические ферменты. М., 1971. 404 с.
3. Немова Н.Н. Внутриклеточные протеиназы животных // Теоретические аспекты экологической биохимии. Петропавловск, КарНЦ РАН, 1993. С. 91-116.
4. Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Тиреоидные гормоны и липидный обмен // Физиологический журнал. 1989. Т. 35. № 3. С. 91-98.
5. Алюхин Ю.С., Иванов К.П. Коэффициент полезного действия миокарда после адаптации к гипоксии.- физиол.журн.СССР, 1977, т.63, № 10, с.1449-1450.
6. Антонов В.Б., Пухов В.А. О роли центральной нервной системы надпочечников в приспособительных реакциях при кислородном голодании.- Журн.патол.физиол.и эксперим.терапия, 1962, т. 6, № 4, с.25-28.
7. Анисимов В. Л., Жуков Н.И., Кукконен М.Й., Ульянов К.А., Те-рентьев Н. Температурные реакции человека при изменении барометрического давления.- В кн.: Теплообразование и терморегуляция организма в норме и при патологических состояниях, 1971.
8. Джелинио С. Химическая терморегуляция зимой и летом в умеренно-континентальном климате,- В мат.сим., Адаптация организма человека и животного к экстремальным природным факторам среды, Новосибирск, 1970, с.61-69.
9. Жиронкин А.Г., Трощикин Г.В. Газообмен и терморегуляция: активность мышц при недостатке кислорода в окружающей среде.-Вюлл.эксперим.биол.и медицины. 1970, № 12, с.26-29.
10. Закиров Ж.З., Шаповалова С.С. Содержание адреналина и норадреналина в тканях крыс в разные адаптации к условиям высокогорья.- В сб.: Перекрестья адаптации к природ.факторам среды. Фрунзе, 1976, с.129-140.
11. Иванов К.П. О потреблении кислорода и терморегуляция при гипоксии.- Физиол.журн.СССР, 1959, т.15, № 3, с.320-325.
12. Якименко М.А., Ткаченко Е.Я., Иванов К.П., Слоним А.Д. О повышении теплопродукции мышечных сокращений под влиянием норадреналина. -ДАН СССР, 1971в, т.200, В 4, с.1007-1008.
13. Antuner C., Houssay A.B. Accion de la hipoxia sobre la fun-sion tiroidea. Rev. he. Arg. Biol., 1961, v.37, p.112-119.
14. Atland P.D. Tolerance of Altitude Acclimatized Rats to Exercise in the Cold . Pros. Soc. for Experim. Biol and Med., 1975, v.149, p.656-660.
15. Badeer H.S. Cardioniegaly at High Altitudes Potogenetic Considerations. Aerospace Med., 1973, v.44» N 10, p.1173-1180.
16. Baldwin K., Hoolcer A., Campbell P., Zewis R. Enzyme changes in neonatal skeletal muscle, effect of thyroid deficiency. Amer. J. Physiol., 1978, v.235, p.97-102.

17. Barcroft J. The respiratory function of the blood. Caissons from high altitude. Cambridge Univ. Press., 1925, v.1,
18. Petrovic V.M., Davidovic V. Exkretion urinaire dec catecholamines apces hypothermie probongec chez le rat. J. Physiol. (Paris), 1972, v.65, N 3, p.474.
19. Flamboe E.E., Reineke E.P. Estimation of thyroid secretion rates in dairy goats andtiimeasurement of I uptake and release with regard to to the age, pregnancy, lactation and season of the year//J. Anim. Sci. 1959. Vol. 18. P. 1135.
20. Florsheim W.H., Faircloth M.A., Corcoran N.L., Rudko P. Perinatal thyroid function in the rat // Acta Endocrinologica. 1966. Vol. 52. P. 357-382.

